

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09235232 A**

(43) Date of publication of application: **09.09.97**

(51) Int. Cl

A61K 31/60

A61K 31/60

(21) Application number: **08345103**

(22) Date of filing: **25.12.96**

(30) Priority: **26.12.95 JP 07338745**

(71) Applicant: **TEIKOKU SEIYAKU CO LTD**

(72) Inventor: **KONISHI RYOSHI
KAWADA MITSUHIRO
MIZOBUCHI NORIKO
SETO SAYURI
HATASE OSAMU
TOKUDA MASAAKI**

**(54) SKIN DAMAGE-CURING AGENT CONTAINING
ACETYLSALICYCLIC ACID**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a skin damage-curing agent which is effective for curing bedsores which have been difficult in treatment, further healing the skin burning and apelous diseases by using a specific compound strongly promoting the formation of epidermal tissue as an active ingredient.

SOLUTION: This skin damage-curing agent uses acetylsalicylic acid, namely Aspirin, as an active ingredient. When this therapeutic agent is topically applied, the content of acetylsalicylic acid is 0.05-15wt.%, preferably 0.1-10wt.%, most preferably 0.2-8wt.%. In addition, when it is orally given, the effective dose is

15-75, preferably 20-65, most preferably 30-60mg/kg body weight/day. It can be prepared to, for example, ointment, cream, gel, plaster or the like for topical application and to tablets, pills, capsules and powder for oral administration.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-235232

(43)公開日 平成9年(1997)9月9日

(51)Int.Cl.⁶
A 6 1 K 31/60

識別記号
ADA
ADT

F I
A 6 1 K 31/60

ADA
ADT

技術表示箇所
ADT

審査請求 未請求 請求項の数3 OL (全7頁)

(21)出願番号 特願平8-345103

(22)出願日 平成8年(1996)12月25日

(31)優先権主張番号 特願平7-338745

(32)優先日 平7(1995)12月26日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000215958
帝國製薬株式会社
香川県大川郡大内町三本松567番地
(72)発明者 小西 良士
香川県大川郡大内町三本松1989-86
(72)発明者 川田 光裕
香川県大川郡大内町町田313-22
(72)発明者 溝淵 審子
香川県大川郡大内町川東336-2
(72)発明者 瀬戸 小百合
香川県大川郡大内町三本松1277-4
(74)代理人 弁理士 青山 葵 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アセチルサリチル酸含有皮膚損傷治療剤

(57)【要約】

【課題】 難治性の褥瘡に対しても治癒を促進させ得る、作用の強い皮膚損傷治療剤を提供する。

【解決手段】 アセチルサリチル酸を活性成分として含有することを特徴とする皮膚損傷治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アセチルサリチル酸を活性成分として含有することを特徴とする皮膚損傷治療剤。

【請求項2】 局所適用製剤であり、アセチルサリチル酸の含量が0.05～1.5重量%、好ましくは0.1～1.0重量%、最も好ましくは0.2～8重量%である請求項1に記載の皮膚損傷治療剤。

【請求項3】 経口投与製剤であり、有効投与量が、1.5～7.5mg/kg体重/日、好ましくは2.0～6.5mg/kg体重/日、最も好ましくは3.0～6.0mg/kg体重/日である請求項1に記載の皮膚損傷治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はアセチルサリチル酸を含有する皮膚損傷治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 アセチルサリチル酸は一般的にはアスピリンと呼称され、その強力な鎮痛作用と緩和な解熱作用及び抗リウマチ作用により、頭痛薬等に広く使用されている。一方、慢性的な服用で消化性潰瘍を起こす作用やアスピリン喘息を招くことがあり、胃潰瘍における動物病態モデルにアスピリン潰瘍が広く用いられているのもまた事実である。更にサリチル酸誘導体には消炎鎮痛作用を持つ物が多く存在し、これらは外用剤として打ち身、捻挫等に適用されている。このように、医療分野で多量に使用されているアセチルサリチル酸ではあるが、その粘膜上皮傷害作用のためか、創傷に適応することは過去においてなかつた。

【0003】 一方、皮膚損傷は皮膚の創傷であり、創傷の発生原因は物理的によるもの（熱傷、擦過傷、裂傷）が主であるが、現在、その難治性のため注目されている褥瘡を例に取り、その治疗方法についての現状を見ると、治疗方法としては対症療法が主であり、褥瘡の発生原因の除去や創面の洗浄、消毒、肉芽や表皮の形成環境の整備といった面が主流である。肉芽や表皮組織の形成を積極的に加速する薬物には幼牛血液抽出物（商品名ソルコセリル）、ブグラデシンナトリウム、トレチノイントコフェリル等が開発されているものの、それらの効果は充分とはいえないため、完治を見ない例が数多く存在するのが現状である。従って、難治性の褥瘡に対しても治癒を促進させ得る、作用の強い薬剤の出現が望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者等はかかる現況において、表皮組織の形成を強力に促進する化合物を探索するべく研究を行ってきたが、アセチルサリチル酸がこの目的に完全に合致するものであることを見いだし、本発明を完成了。すなわち、本発明はアセチルサリチル酸を活性成分として含有することを特徴とする皮膚損

傷治療剤を提供するものである。

【0005】 本発明者等は、アセチルサリチル酸を0.1～1.0%濃度含有する局所適用製剤を作成し、この製剤を皮膚損傷部位、具体的にはラットを用いた褥瘡モデル、熱傷・火傷モデルに適用したところ、種々の皮膚損傷状態において、顕著に組織修復の促進傾向が認められ、筋層に達する深い皮膚損傷状態においても痂皮の形成を抑制し肉芽組織の形成及び表皮形成を促進することを見いだした。更に、ラットを用いた皮膚欠損症モデル10に対してアセチルサリチル酸を1.5mgないしは7.5mg/kg/dayの投与量で経口投与した場合にも、局所適用製剤と同様の効果を見いだした。また、ヒトにおける難治性の褥瘡に上記の局所適用製剤を用いたところ、ほとんどすべての例で創面面積の縮小更には治癒が認められ、この効果は驚くべきものであった。熱傷・火傷についてもアセチルサリチル酸の既知の作用である鎮痛効果の他に皮膚損傷の著明な改善が得られ、この作用は皮膚の損傷全般に適用できうることが見いだされた。

【0006】

【発明の実施の形態】 上記作用は、局所適用製剤の場合、製剤中のアセチルサリチル酸濃度に依存するため、1.5%を超える濃度の製剤ではかえって悪化傾向を示し、0.05%未満の濃度の製剤においては効果が見られない。したがって、局所適用製剤中のアセチルサリチル酸の含量は0.05～1.5重量%、好ましくは0.1～1.0重量%、最も好ましくは0.2～8重量%の範囲である。また、経口投与の場合にも至適投与量が存在し、高用量では悪化傾向を示し、低用量では効果がみられない。したがって、本発明のアセチルサリチル酸の経口投与での有効投与量は、1.5～7.5mg/kg体重/day、好ましくは2.0～6.5mg/kg体重/day、最も好ましくは3.0～6.0mg/kg体重/dayである。

【0007】 本発明の皮膚損傷治療剤は、いずれの投与剤型も採用され、局所適用製剤としては例えば軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲル軟膏剤、貼付剤、液剤、散剤等の剤形を用いることができ、経口製剤としては錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤等の剤形を用いることができる。上記製剤の調製は常法により、通常の賦形剤、希釈剤、担体等を用いて40行うことができる。

【0008】 例えば、軟膏剤の調製には、ワセリン、高級アルコール類、ミツロウ、植物油、ポリエチレングリコール等を用いる。市販の軟膏基剤、例えば「プラスチベース」を用いるのが好都合である。クリーム剤の調製には、油脂類、ワックス類、高級脂肪酸類、高級アルコール類、脂肪酸エステル類、精製水、乳化剤などが用いられる。ゲル剤の調製には、ポリアクリル酸（ポリアクリル酸ナトリウム等）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、精製水、低級アル

コール、多価アルコール、ポリエチレングリコールなどが用いられる。ゲル軟膏剤の調製には、上記ゲル剤に用いられる基剤に加えて、乳化剤（好ましくは非イオン活性剤）、油類（液体パラフィン等）が用いられる。局所適用製剤には、さらに、パラフィン類、スクワラン、ラノリン、コレステロールエステルなどを配合してもよく、またBHA、BHTなどの抗酸化剤なども適宜配合される。

【0009】錠剤の調製には、例えば乳糖、白糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロースなどの賦形剤、水、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロース、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリドなどの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、グリセリン、プロピレングリコールなどの保湿剤、デンプン、乳糖、ペントナイト、コロイドケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硫酸カルシウムなどの滑沢剤などが用いられる。さらに錠剤は糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができます。

【0010】丸剤の調製には、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、セタノールなどの結合剤、ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などが用いられる。顆粒剤および細粒剤は、上記賦形剤、結合剤などを用い、常法により顆粒化または細粒化して調製される。またカプセル剤は、アセチルサリチル酸と上記担体類の混合物、好ましくは顆粒、細粒または粉末の形態にて常法により硬カプセルまたは軟カプセルに充填して調製される。

【0011】上記経口製剤では活性成分のアセチルサリチル酸の含量は製剤形によつても異なるが、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤などの固形製剤では、製剤全重量当たり、30～70重量%、好ましくは40～60重量%であり、シロップ剤のような液剤では、製剤全重量当たり、0.1～10重量%、好ましくは0.5～5重量%である。

【0012】

【実施例】つぎに、実施例および試験例を用いて本発明をさらに詳しく述べるが、本発明はこれらに限られるものではない。

実施例1 下記に示す組成に従つて、アセチルサリチル酸を少量のエタノールに溶解した後、溶媒を揮散して微粉末とし、これに界面活性剤を加えて均一に混和した。これに軟膏基剤を加えて更に混和し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
-----	-------

アセチルサリチル酸	0.5 g
Tween 80	5.0 g
プラスチベース	94.5 g
エタノール	微量

【0013】実施例2 下記に示す組成に従つて、実施例1と同様に操作し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	1.0 g
Tween 80	5.0 g
プラスチベース	94.0 g
エタノール	微量

【0014】実施例3 下記に示す組成に従つて、実施例1と同様に操作し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	2.0 g
Tween 80	5.0 g
プラスチベース	93.0 g
エタノール	微量

【0015】実施例4 下記に示す組成に従つて、実施例1と同様に操作し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	0.5 g
Span 30	5.0 g
白色ワセリン	94.5 g
エタノール	微量

【0016】実施例5 下記に示す組成に従つて、実施例1と同様に操作し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	1.0 g
HCO-60	5.0 g
プラスチベース	94.0 g
エタノール	微量

【0017】実施例6 下記に示す組成に従つて、実施例1と同様に操作し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	2.0 g
HCO-60	5.0 g
白色ワセリン	93.0 g
エタノール	微量

【0018】実施例7 下記に示す組成に従つて、実施例1と同様に操作し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	15.0 g
Span 30	5.0 g
プラスチベース	80.0 g
エタノール	微量

【0019】実施例8 下記に示す組成に従つて、実施例1と同様に操作し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	0.05 g

Tween 80	5.0 g
プラスチベース	94.95 g
エタノール	微量

【0020】実施例9 下記に示す組成に従って、グリセリンにポリアクリル酸ナトリウムを均一に分散し、これに水を加えて、透明なゲル状になるまで搅拌した。続いて、アセチルサリチル酸をプロピレングリコールに均一分散した液をこのゲル状物に加えて搅拌混合し、更に水酸化アルミニウムの懸濁液に乳酸を加えたものを加えて搅拌混合してゲルを得た。このゲルを布上に展延し、表面をプラスチックフィルムで覆った後、適当なサイズに裁断して貼付剤を得た。

成 分	配 合 量
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0 g
プロピレングリコール	10.0 g
グリセリン	40.0 g
水酸化アルミニウム	0.5 g
乳酸	1.5 g
アセチルサリチル酸	1.0 g
精製水	41.0 g

【0021】実施例10 下記に示す組成に従って、ポリアクリル酸ナトリウムをグリセリンに均一分散した後加熱し、透明なゲル状になるまで搅拌した。これにアセチルサリチル酸をプロピレングリコールに均一分散した懸濁液を加えて搅拌混合し、更にみょうばんをグリセリンに均一分散した懸濁液を加えて搅拌混合した。こうして得たゲルを、布上に展延し、表面をプラスチックフィルムで覆った後、適当なサイズに裁断して貼付剤を得

*

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	1.5 g
単シロップ	8.0 g
精製水	適量

【0025】実施例14 下記に示す組成に従って、アセチルサリチル酸を少量のエタノールに溶解した後、溶媒を揮散して微粉末とし、これに軟膏基剤を加えて均一に混和し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	2.0 g
プラスチベース	98.0 g

微量

【0026】実施例15 下記に示す組成に従って、実施例14と同様に操作し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	4.0 g
プラスチベース	96.0 g

微量

【0027】実施例16 下記に示す組成に従って、実施例14と同様に操作し、軟膏剤を得た。

成 分	配 合 量
-----	-------

*た。

成 分	配 合 量
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0 g
プロピレングリコール	10.0 g
グリセリン	82.6 g
アセチルサリチル酸	1.0 g
みょうばん	0.4 g

【0022】実施例11 下記に示す組成に従って、アセチルサリチル酸とコーンスター、結晶セルロースおよび乳糖を混合し、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液54 gを加えて練合し、常法に従って、0.7 mm孔あきスクリーンより押し出し造粒し、乾燥、破碎整粒してアスピリン顆粒剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	100.0 g
乳糖	36.0 g
コーンスター	24.0 g
結晶セルロース	34.6 g
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4 g

20 精製水 48.6 g

【0023】実施例12 実施例11で得た顆粒剤490 gにタルク10 gを加えて混合し、常法に従って、打錠機を用いて圧縮成形し、1錠当たり0.5 g重量を持つアスピリン錠剤を得た。

【0024】実施例13 下記に示す組成に従って、アセチルサリチル酸を精製水に溶解し、単シロップを加えた後精製水を加えて全量を調整し、水剤を得た。

成 分	配 合 量
アセチルサリチル酸	1.5 g
単シロップ	8.0 g
精製水	適量

全 100 ml

※アセチルサリチル酸	8.0 g
プラスチベース	92.0 g
エタノール	微量

【0028】本発明に従うアセチルサリチル酸含有製剤の驚異的に有利な作用は例えば下記試験例に示すデータから明らかである。

40 試験例1 ラット褥瘡モデルに対する局所適用したアセチルサリチル酸の作用
体重400 g～450 gのウィスターラットを1群5匹で本試験に用いた。ラット右大腿部を除毛後ペントバルビタール麻酔下、大腿部に1 kg/cm²の圧力がかかるように円筒で1日6時間で6日間圧迫し、褥瘡を作成した。薬剤投与は、褥瘡作成後1日目より1日1回アセチルサリチル酸0.2 mg/部位、0.5 mg/部位、1 mg/部位、2 mg/部位、4 mg/部位の投与量で14日間行った。効果判定は創傷部の長短径を測定して面積を求め、創傷部位の面積変化を下記式により算出して

面積変化曲線を作成し、この面積変化曲線の曲線下面積を算出し指標とした。また、対照薬としてはソルコセリル（商品名）を用いた。その結果を図1に示す。図から*

$$\text{面積変化} = \frac{\text{創傷日創傷長径} \times \text{短径}}{\text{創傷作成後1日目長径} \times \text{短径}} \times 100$$

【0029】試験例2 ラット欠損傷モデルに対する局所適用したアセチルサリチル酸の作用

体重400g～450gのウイスターラットを1群6匹で本試験に用いた。ラット背部を除毛後消毒用イソジンで消毒し、エーテル麻酔下ラット背部皮膚を内径12mmの円形ポンチで打ち抜き、正中線に対称に2カ所の創傷を作成した。創傷作成1日後よりアセチルサリチル酸を0.5mg/部位、1mg/部位、2mg/部位の投与量で1日1回14日間投与した。効果判定は創傷部の長短径を測定して面積を求め、創傷部位の面積変化曲線を作成し、この面積変化曲線の曲線下面積を試験例1と同様にして算出し指標とした。また、対照薬としてはソルコセリル（商品名）を用いた。その結果を図2に示す。図から明らかなように、アセチルサリチル酸を0.5mg/部位、1mg/部位および2mg/部位適用した場合に顕著な治癒作用を有することがわかる。

【0030】試験例3 ラット熱傷モデルに対する局所適用したアセチルサリチル酸の作用

体重400～450gのウイスター ラットを1群6匹で用いた。ラット背部を除毛後消毒用イソジンで消毒し、エーテル麻酔下、背部皮膚に200℃の焼きごてを5秒間接触させて熱傷を作成した。作成1日後より熱傷部位にアセチルサリチル酸を1mg/部位、2mg/部位の投与量で1日1回17日間投与した。効果判定は熱傷部の長短径を測定して面積を求め、熱傷部位の面積変化曲線を作成し、この面積変化曲線の曲線下面積を試験例1と同様にして算出し指標とした。また、対照薬としてはソルコセリル（商品名）を用いた。その結果を図3に示す。図から明らかなように、1mg/部位および2mg/部位においてアセチルサリチル酸が顕著な治癒作用を有することがわかる。

【0031】試験例4 ラット欠損症モデルに対するアセチルサリチル酸の経口投与での作用

体重400～450gのウイスターラットを1群5匹で本試験に用いた。ラット背部を除毛後消毒用イソジンで消毒し、エーテル麻酔下ラット背部皮膚を内径12mmの円形ポンチで打ち抜き、正中線に対称に2カ所の創傷を作成した。創傷作成1日後よりアセチルサリチル酸を1.5mg/kg/日、3.0mg/kg/日、6.0mg/kg/日の投与量で1日1回1～3日間投与した。効果判定は創傷部の長短径を測定して面積を求め、創傷部位の面積変化曲線を作成し、この面積変化曲線の曲線下面積を試験例1と同様にして算出し指標とした。その結果を

図4に示す。図から明らかなように、3.0mg/kg/

*明らかかなように、アセチルサリチル酸を0.5mg/部位および1mg/部位適用した場合に顕著な治癒作用を有することがわかる。

面積変化 =

$$\times 100$$

創傷作成後1日目長径×短径

※日、6.0mg/kg/日においてアセチルサリチル酸が顕著な治癒作用を有することがわかる。

【0032】試験例5 ヒト褥瘡における効果

- 10 アセチルサリチル酸を0.5重量%含有する軟膏製剤を用い、従来の治療薬及び治療方法では治癒の見られなかつた難治性の褥瘡に対する治療効果を患者7名の9部位に1ないし2週間投与し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した結果、著効5例、有効2例、やや有効1例、無効1例であった。やや有効及び無効例はポケツトを有する難治性褥瘡であり、本軟膏は解放性の創に対して著効を示すことが判明した。

【0033】試験例6 ラット欠損症モデルに対するアセチルサリチル酸含有軟膏製剤の作用

- 20 体重300～350gのウイスターラットを1群5匹で本試験に用いた。ラット背部を除毛後消毒用イソジンで消毒し、エーテル麻酔下ラット背部皮膚を内径10mmの円形ポンチで打ち抜き、正中線に対称に2カ所の創傷を作成した。創傷作成1日後より、実施例14、15および16で作製した軟膏製剤を0.2g/部位の投与量（アセチルサリチル酸として4mg/部位、8mg/部位、および16mg/部位）で1日1回14日間投与した。効果判定は創傷部の長短径を測定して面積を求め、創傷部位の面積変化曲線を作成し、この面積変化曲線の曲線下面積を試験例1と同様にして算出し指標とした。

- 30 その結果を図5に示す。図から明らかなように、アセチルサリチル酸2%、4%および8%含有軟膏製剤の適用により、顕著な治癒作用を有することがわかる。

【0034】

【発明の効果】本発明により、これまで非常に治療が困難であった褥瘡についての治癒が期待できる。更に、熱傷、皮膚欠損症等についても治癒の促進が期待できる等の効果を有する。

【図面の簡単な説明】

- 40 【図1】ラットの褥瘡モデルに対する局所適用したアセチルサリチル酸の作用を示す棒グラフである。

【図2】ラット欠損傷モデルに対する局所適用したアセチルサリチル酸の作用を示す棒グラフである。

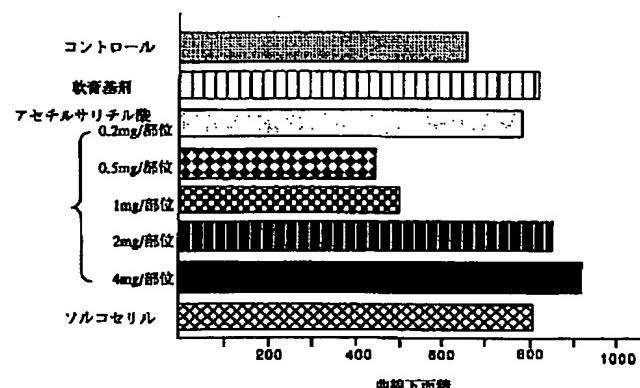
【図3】ラットの熱傷モデルに対する局所適用したアセチルサリチル酸の作用を示す棒グラフである。

【図4】ラット欠損症モデルに対する経口投与したアセチルサリチル酸の作用を示す棒グラフである。

【図5】ラット欠損症モデルに対するアセチルサリチル酸含有軟膏製剤の作用を示す棒グラフである。

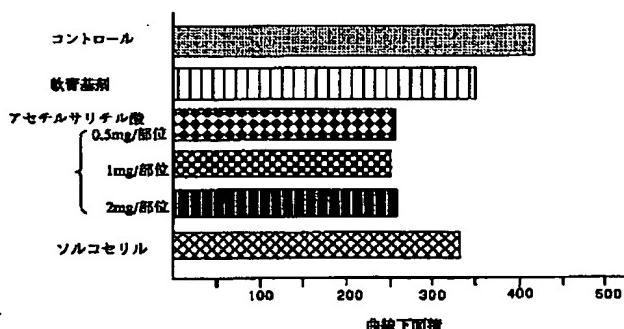
【図1】

図1



【図2】

図2



【図4】

【図3】

図3

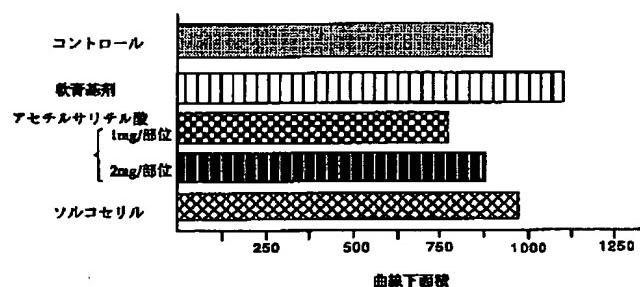
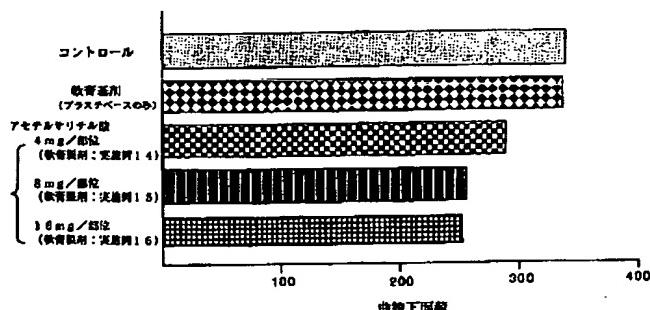


図4

【図5】

図5



フロントページの続き

(72) 発明者 畠瀬 修
香川県高松市春日町1687-24

(72) 発明者 德田 雅明

香川県高松市伏石町596 サラファン伏石
505